

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 7 月 10 日 (10.07.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/055847 A1

(51) 国際特許分類: C07C 235/38, 255/60,
311/29, 317/32, 323/41, C07D 209/48, 209/76, 261/14,
263/32, 271/10, 277/28, 277/42, 277/38, 295/22, 307/91,
311/14, 333/34 // A61K 31/198, 31/343, 31/352, 31/381,
31/40, 31/403, 31/4035, 31/42, 31/421, 31/4245, 31/426,
31/428, 31/4453, 31/5375, A61P 3/00, 9/00, 27/02, 29/00,
35/00, 43/00

[JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番
1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 渋谷 正史
(SHIBUYA, Masabumi) [JP/JP]; 〒333-0866 埼玉県川
口市 芝 5374-18-601 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/13692

(22) 国際出願日: 2002 年 12 月 26 日 (26.12.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-396525

2001 年 12 月 27 日 (27.12.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬
株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番
1 号 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 北川 富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633
東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式
会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 斎藤 秀次
(SAITO, Shuji) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高
田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo
(JP). 須賀 洋一郎 (SUGA, Yoichiro) [JP/JP]; 〒170-8633
東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株
式会社内 Tokyo (JP). 佐藤 正和 (SATO, Masakazu)

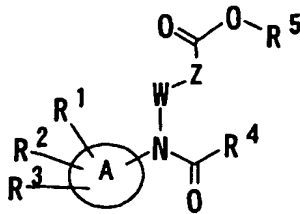
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

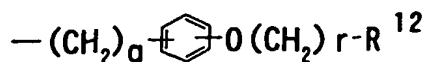
(54) Title: CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: カルボン酸誘導体



(1)

(57) Abstract: A compound which is useful as a VEGF receptor an-
tagonist and has excellent properties. It is a carboxylic acid derivative
represented by the formula (1) [wherein ring A represents a benzene
ring, naphthalene ring, etc.; W represents C₁₋₅ alkylene; Z represents
a single bond or phenylene; R¹ and R² are the same or different and
each represents hydrogen, halogeno, C₁₋₅ alkyl, or C₁₋₁₀ alkoxy; R³ rep-
resents hydrogen, halogeno, C₁₋₁₂ alkyl, C₂₋₅ alkynyl, trifluoromethyl,
acetynyl, cyano, nitro, -CH₂-R⁶, -Y-R¹¹, etc.; R⁴ represents a group rep-
resented by the formula (2) and R⁵ represents hydrogen or C₁₋₅ alkyl]
or a pharmaceutically acceptable salt of the derivative.



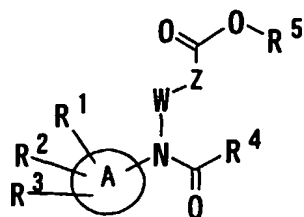
(2)



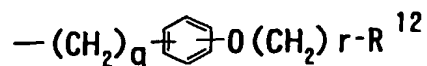
(57) 要約:

VEGF受容体拮抗剤として有用かつ物性が優れた下記化合物を提供する。

式



{式中、環Aはベンゼン環、ナフタレン環等を示し、Wは C_{1-5} アルキレン基を示し、Zは単結合又はフェニレン基を示し、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-5} アルキル基又は C_{1-10} アルコキシ基を示し、 R^3 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-12} アルキル基、 C_{2-5} アルキニル基、トリフルオロメチル基、アセチニル基、シアノ基、ニトロ基、式 $-CH_2-R^6$ 又は式 $-Y-R^{11}$ 等の基を示し、 R^4 は式



で表される基を示し、 R^5 は水素原子又は C_{1-5} アルキル基を示す。]で表されるカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

明 細 書

カルボン酸誘導体

技術分野

本発明は血管内皮成長因子(以下、VEGFと称す)受容体拮抗作用を有する新規カルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩に関する。

背景技術

VEGF (vascular endothelial growth factor) は血管内皮細胞に極めて特異性の高い増殖因子であり、VEGFとその受容体は発生発育や胎盤形成などの生理的な血管新生において中心的な役割を果たしている。VEGFの受容体としては、Flt-1 (fms-like tyrosine kinase)及びKDR(kinase insert domain containing receptor)が報告されている(Advances in Cancer Research, 第67巻, 第281-316頁, 1995年)。VEGFとその受容体は、生理的な血管新生のみならず、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、固形腫瘍(Advances in Cancer Research, 第67巻, 第281-316頁, 1995年)などの疾患に見られる病的な血管新生にも中心的な役割を果たしており、そのような疾患の進展に深く関与していることが示唆されている。また、VEGFとその受容体は、血管新生だけではなく、血管透過性亢進にも関与していることが知られている。VEGFによる血管透過性亢進は、癌性腹水貯留や虚血再灌流障害時の脳浮腫(J. Clin. Invest., 第104巻, 第1613-1620頁, 1999年)などの病的症状に関与していることが示唆されている。したがって、VEGFとその受容体との結合を阻害する物質は、VEGFによる病的な血管新生が関与している種々の疾患の治療及びVEGFによる血管透過性亢進が関与している病的な症状の改善に有用であると考えられる。VEGF受容体拮抗作用を有する低分子化合物としては、特開平12-072653(国際特許出願公開番号WO 01/02344)に記載されるアミノ安息香酸誘導体、例えば、5-アミノ-2-(4-カルボキシフェノキシ)-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]安息香酸などが挙げられる。

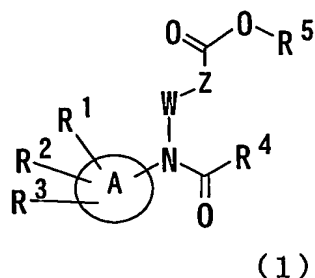
しかしながら、上記アミノ安息香酸誘導体は水溶性が必ずしも十分とは言えない。

本発明は、VEGFによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療及びVEGFによって誘導される病的症状の改善のためのVEGF受容体拮抗剤として有用、且つ物性が優れた化合物を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、下記式(1)で表されるカルボン酸誘導体及び薬学的に許容されるその塩が、VEGF受容体拮抗作用を有し、且つ、水に対する溶解性に優れているという知見を得て、本発明を完成するに至った。

本発明は式(1)



{式中、環Aはベンゼン環、ナフタレン環又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選択される1～4個をヘテロ原子とする複素環を示し、

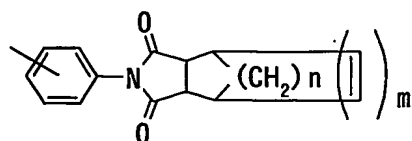
WはC₁₋₅アルキレン基を示し、

Zは単結合又はフェニレン基を示し、

R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基又はC₁₋₁₀アルコキシ基を示し、

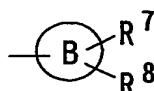
R³は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₁₂アルキル基、C₂₋₅アルキニル基、トリフルオロメチル基、アセチニル基、シアノ基、ニトロ基、

式-CH₂-R⁶ [式中、R⁶はC₁₋₅アルキルチオ基又は式

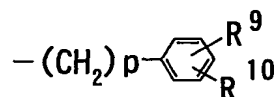


(式中、mは0又は1を示し、nは0から3の整数を示す。)で表される基を示す。]

で表される基、式

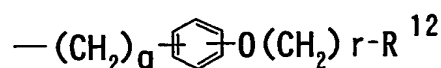


[式中、環Bは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選択される1個若しくは3個をヘテロ原子とする単環式複素環又はベンゼン環を示し、R⁷は水素原子又はC₁₋₅アルキル基を示し、R⁸は水素原子、C₁₋₅アルキル基又は式



(式中、R⁹及びR¹⁰は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基又はC₁₋₅アルコキシ基を示し、pは0から8の整数を示す。)で表される基を示す。]で表される基又は

式-Y-R¹¹(式中、Yは-CO-、-O-、-S-又はSO₂-で表される基を示し、R¹¹はC₁₋₁₀アルキル基、1から3個のフッ素原子が置換したメチル基、フェニル基、C₁₋₅アルキル基が置換したフェニル基、C₁₋₅アルコキシ基が置換したフェニル基、C₂₋₈ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基を示す。)で表される基を示し、R⁴は式



(式中、R¹²は水素原子又はC₁₋₅アルコキシ基が置換したフェニルオキシ基を示し、qは1から5の整数を示し、rは10から24の整数を示す。)で表される基を示し、R⁵は水素原子又はC₁₋₅アルキル基を示す。]で表されるカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩である。

本発明において使用される用語が以下に定義される。

本発明において、C_{x-y}とは、その後に続く基がx-y個の炭素原子を有することを意味する。

Aで定義される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選択される1~4個をヘテロ原子とする複素環とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選択される1~4個をヘテロ原子とする単環式又は縮合環式複素環であり、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾ

ール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、フラノフラン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、インドール環、インドリジン環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイソキサゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンズイミダゾール環、ベンズピラゾール環、ベンゾトリアゾール環、プリン環、フタルイミド環、キノリン環、イソキノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、クマリン環、イソクマリン環、ジベンゾフラン環、ナフトフラン環、ジベンゾチオフェン環、ナフトチオフェン環、アクリジン環、フェナントリジン環、フェノチアジン環などが挙げられる。それらのうち好ましくは、チオフェン環、チアゾール環、イソキサゾール環、ベンゾチアゾール環、フタルイミド環、クマリン環又はジベンゾフラン環である。

Bで定義される窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選択される1個若しくは3個をヘテロ原子とする単環式複素環とは、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、テトラゾール環であり、好ましくはオキサゾール環又はオキサジアゾール環である。

C₁₋₅アルキレン基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、トリメレン基、メチルエチレン基、テトラメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、ペンタメチレン基などが挙げられる。

C₁₋₅アルキル基、C₁₋₁₀アルキル基及びC₁₋₁₂アルキル基とは、それぞれ炭素原子数1から5個、炭素原子数1から10個及び炭素原子数1から12個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、n-オクチル基、n-デシル基などが挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子である。

C₁₋₅アルキルチオ基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、t-ブチルチオ基、n-ペ

ンチルチオ基などが挙げられる。

C₁₋₅アルコキシ基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブチルオキシ基、t-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基などが挙げられる。C₁₋₁₀アルコキシ基とは炭素原子数1から10個の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基を意味し、例えば、上記の他n-ヘキシルオキシ基、n-ヘプチルオキシ基、n-デシルオキシ基などが挙げられる。

C₁₋₅アルキル基が置換したフェニル基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が置換したフェニル基を示し、例えば、2-メチルフェニル基、3-エチルフェニル基、2-n-プロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-n-ブチルフェニル基、2-イソブチルフェニル基、4-t-ブチルフェニル基、3-n-ペンチルフェニル基などが挙げられる。

C₁₋₅アルコキシ基が置換したフェニル基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が置換したフェニル基を意味し、例えば、2-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、3-n-プロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、3-n-ブトキシフェニル基、4-イソブチルオキシフェニル基、4-t-ブトキシフェニル基、2-n-ペンチルオキシフェニル基などが挙げられる。

C₁₋₅アルコキシ基が置換したフェニルオキシ基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が置換したフェノキシ基を意味し、例えば、3-メトキシフェノキシ基、4-エトキシフェノキシ基、4-n-プロポキシフェノキシ基、3-イソプロポキシフェノキシ基、2-n-ブトキシフェノキシ基、4-イソブチルオキシフェノキシ基、3-t-ブトキシフェノキシ基、4-n-ペンチルオキシフェノキシ基などが挙げられる。

フッ素原子が1から3個置換したメチル基とは、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基である。

C₂₋₁₀ジアルキルアミノ基とは炭素原子数1から5個の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が同一又は異なって2個置換したアミノ基であり、例えば、ジメチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-イソプロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、

ジイソブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基などが挙げられる。

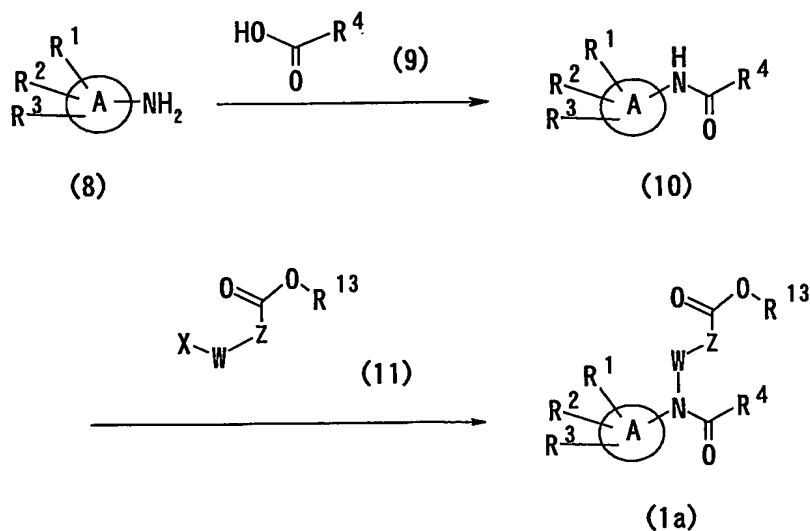
環状アミノ基とは、アジリジノ基、アゼチジノ基、ピロリジノ基、ピペリジノ基、キヌクリジノ基、モルフォリノ基などが挙げられる。

また、本発明において薬学的に許容される塩としては、例えば、硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などが挙げられる。

本発明に係る化合物には、結晶多形を有するものが存在するが、本発明はそのいずれの結晶形も包含する。

本発明の化合物(1)は、例えば、下記に示す方法により製造することができる。

1) 本発明の化合物(1)の R^5 が C_{1-5} アルキル基を示す本発明の化合物(1a)は、下記反応式に示す方法により製造することができる。



[反応式中、A、W、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は前記と同意義であり、 R^{13} は C_{1-5} アルキル基を示し、Xはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基などの脱離基を示す。]

本発明の化合物(1a)はアミノ化合物(8)を出発原料として製造することができる。すなわち、アミノ化合物(8)とカルボン酸化合物(9)を縮合することによりアミド化合物(10)を製造することができる。

本縮合反応では、縮合剤を用いることが好ましく、縮合剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニルなどのハロゲン化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リンなどのハロゲン化リン、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素などのハロゲン化水素、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、ブromo炭酸エチルなどのハロゲン化炭酸アルキル、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミドなどのカルボジイミド化合物、メタンスルホニルクロリドなどのスルホニルクロリド化合物、ジフェニルホスファイト、ジフェニルホスフォリルクロリドなどのリン化合物、トリフェニルホスフィン-ジエチル アザジカルボキシレート、N, N'-カルボジイミダゾールなどが挙げられる。

または、ハロゲン化チオニル、ハロゲン化リン、ハロゲン化炭酸アルキルなどを用いる場合は、塩基存在下反応を行なうことが好ましく、塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、金属ナトリウム、金属カリウムなどのアルカリ金属、ナトリウムアミドなどのアルカリ金属アミド、アンモニア、アンモニア水、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリーn-ブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウムなどのアルカリ金属アルコキシド、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウム N,N-ジイソプロピルアミド、ナトリウム ビス(トリメチルシリル)アミドなどの有機金属化合物などが挙げられる。

本反応は、無溶媒又は溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、石油エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂

肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロルベンゼンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチル、プロピオン酸エチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化アルキル類、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水などが挙げられる。

本反応においては使用する溶媒及び試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質及び反応条件によって適宜選択することが好ましい。

次いでアミド化合物(10)のアミド基の窒素原子にエステル化合物(11)を用いてアルキル化することにより本発明の化合物(1a)を製造することができる。

本反応は、塩基存在下反応を行なうことが好ましく、塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、金属ナトリウム、金属カリウムなどのアルカリ金属、ナトリウムアミドなどのアルカリ金属アミド、アンモニア、アンモニア水、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー-n-ブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウムなどのアルカリ金属アルコキシド、メチルリチウム、n-ブチルリチウム、s-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、リチウム N,N-ジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなどの有機金属化合物などが挙げられる。

また、本反応は無溶媒又は溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、石油エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロルベンゼンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチル、プロピオン酸エチルなどのエステル類、ジクロロメタン、

クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化アルキル類、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水などが挙げられる。

本反応においては使用する溶媒及び試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質及び反応条件によって適宜選択することが好ましい。

2) 本発明の化合物(1)のR⁵が水素原子を示す本発明の化合物(1b)は、本発明の化合物(1a)から製造することができる。

すなわち、本発明の化合物(1b)は本発明の化合物(1a)のエステル部分を加水分解することにより製造することができる。

本反応は酸性条件下又はアルカリ性条件下で行なう通常のエステル加水分解反応であり、酸性条件としては、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、リン酸、ポリリン酸などを単一あるいは任意に組み合わせて用いる条件が挙げられる。アルカリ性条件としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸水素塩、アンモニアなどを用いる条件が挙げられる。

また、本反応は無溶媒又は溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル類、アセトニトリルなどのニトリル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、石油エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロルベンゼンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチル、プロピオン酸エチルなどのエステル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化アルキル類、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水などが挙げられる。

本反応においては使用する溶媒及び試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質及び反応条件によって適宜選択することが好ましい。

式(1)で表される本発明のカルボン酸化合物又はその薬学的に許容されるその塩を

VEGFが関与する疾患の治療に用いるにあたり、本発明の化合物は経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術(例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法)によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤(例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)などを用いることができる。本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1~2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び試験例を示し、さらに詳細に説明する。

実施例1

N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]-N-フェニルグリシンの製造

3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオン酸(2.00g、4.78mmol)及び塩化チオニル(3.26g、274.00mmol)のベンゼン(40ml)懸濁液を1.5時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣にジクロロメタン(80ml)を加え、次いでアニリン(0.60g、6.44mmol)、トリエチルアミン(1.45g、14.3mmol)を順次加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、1M塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣(1.0g、2.03mmol)に5:1-テトラヒドロフラン/N,N-ジメチルホルムアミド(30ml)混合液を加えて溶液とした後、室温で60%水素化ナトリウム(0.12g、3.05mmol)を加え、30分間攪拌した。次いで反応液にプロモ酢酸tert-ブチル(0.48g、2.44mmol)を滴下し、室温で14時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸

エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣に室温でトリフルオロ酢酸(20 ml)を加え、1時間攪拌した。減圧下にトリフルオロ酢酸を留去後、得られた残渣をメタノールで再結晶することにより、無色粉末のN-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]-N-フェニルグリシン(0.91 g)を得た。

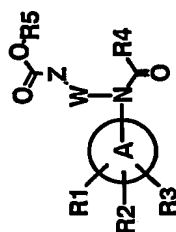
¹H-NMR (300MHz, δ ppm in CDCl₃) ;

0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.25-1.79 (32H, m), 2.40 (2H, t, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz),

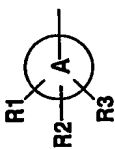
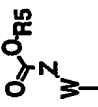
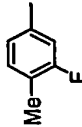
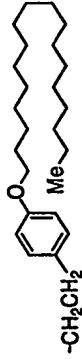
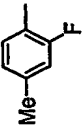
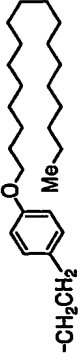
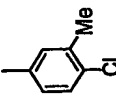
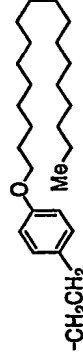
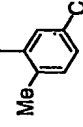
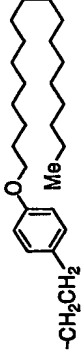
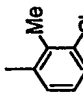
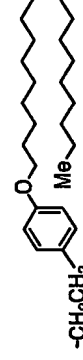
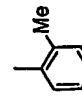
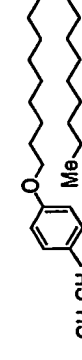
3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, s), 6.75-7.41 (9H, m)

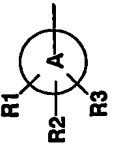
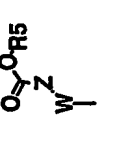
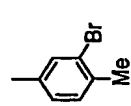
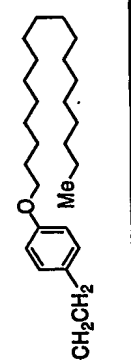
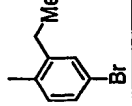
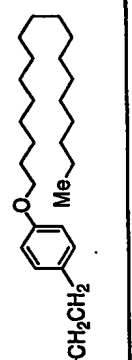
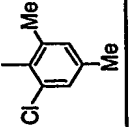
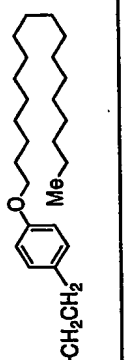
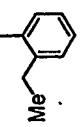
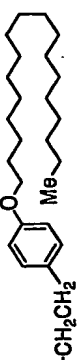
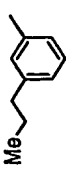
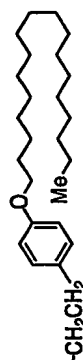
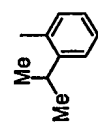
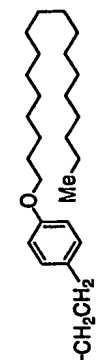
実施例 2 ~ 113

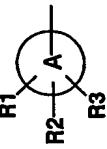
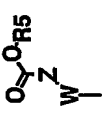
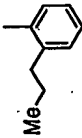
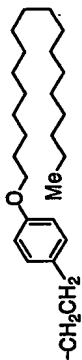
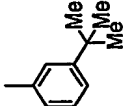
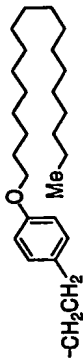
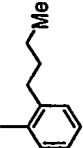
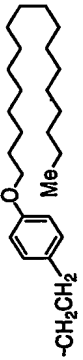
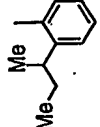
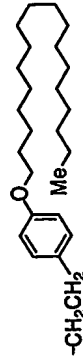
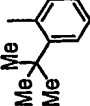
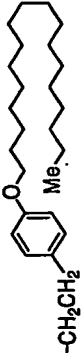
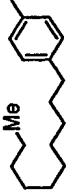
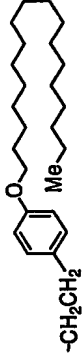
実施例 1 の化合物の製造法に準拠して、相当するアミノ化合物と相当するカルボン酸化合物から、表 1 に示した本発明化合物(実施例 2 ~ 113 の化合物)を得た。

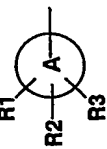
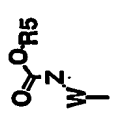
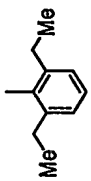
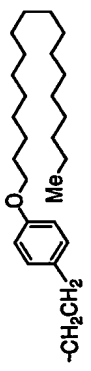
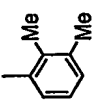
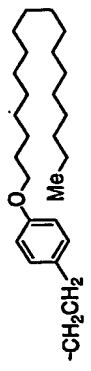
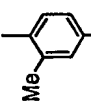
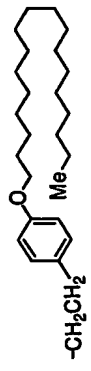
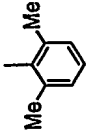
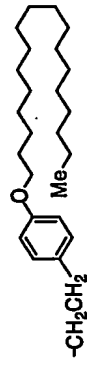
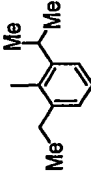
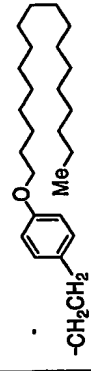
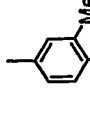
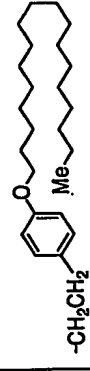


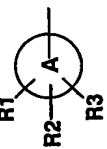
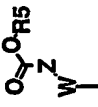
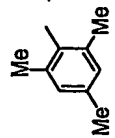
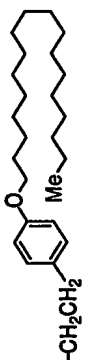
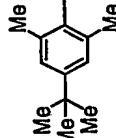
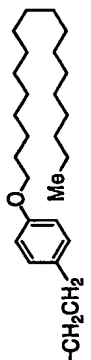
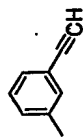
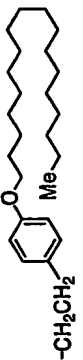
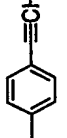
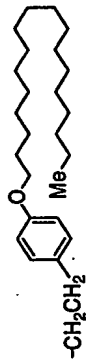
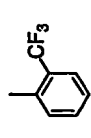
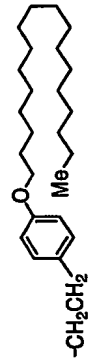
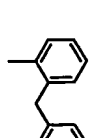
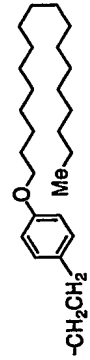
実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
1		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.25-1.79 (32H, m), 2.40 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, s), 6.75-7.41 (9H, m).
2		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.38 (2H, q, J=17Hz), 6.74-7.39 (8H, m).
3		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.68 (8H, m).
4		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.32 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.93 (8H, m).
5		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.32 (2H, t, J=8Hz), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.26 (2H, s), 6.75-7.46 (7H, m).

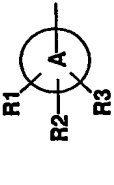
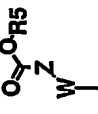
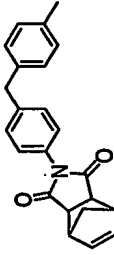
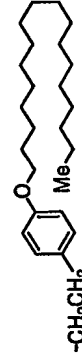
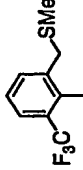
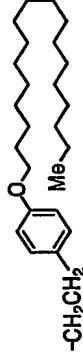
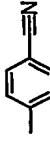
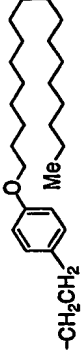
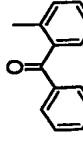
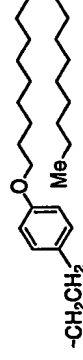
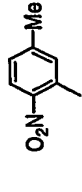
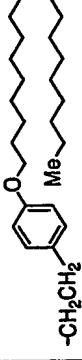
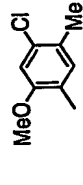
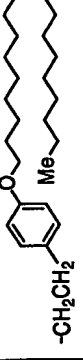
実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
6		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.53 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.41 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.35 (2H, s), 6.76-7.19 (7H, m).
7		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.39 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, q, J=17Hz), 6.74-7.22 (7H, m).
8		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.48 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, s), 6.76-7.33 (7H, m).
9		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.16-2.42 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.25 (2H, q, J=17Hz), 6.76-7.26 (7H, m).
10		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.48 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.18-2.42 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.26 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.40 (7H, m).
11		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.16-2.40 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.24 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.25 (7H, m).

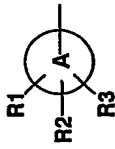
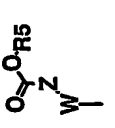
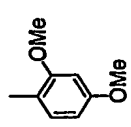
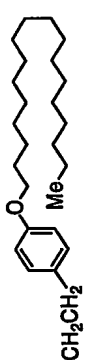
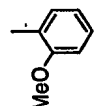
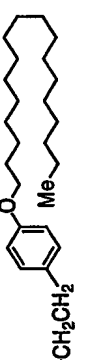
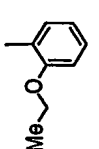
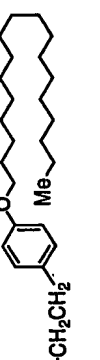
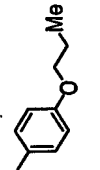
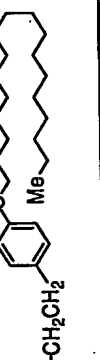
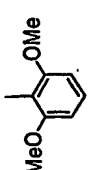
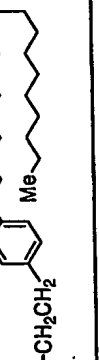
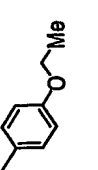
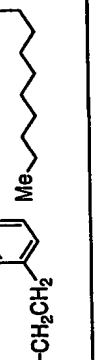
実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
12		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.40 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.91 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, s), 6.77-7.32 (7H, m).
13		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.13-1.52 (33H, m), 1.75 (2H, m), 2.13-2.50 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.24 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.44 (7H, m).
14		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.18-2.37 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.84-2.92 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.20 (2H, q, J=16Hz), 6.74-7.14 (6H, m).
15		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.14-1.43 (33H, m), 1.74 (2H, m), 2.16-2.54 (4H, m), 2.86 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.29 (2H, q, J=17Hz), 6.72-7.33 (8H, m).
16		—CH ₂ COOH		0.86-0.95 (6H, m), 1.25-1.79 (34H, m), 2.41 (2H, t, J=8Hz), 2.56 (2H, t, J=7Hz), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.37 (2H, s), 6.74-7.29 (8H, m).
17		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.14-1.43 (36H, m), 1.74 (2H, m), 2.16-2.43 (2H, m), 2.80-3.01 (3H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.29 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.36 (8H, m).

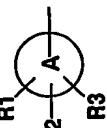
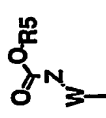
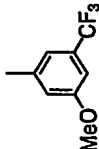
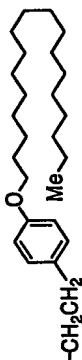
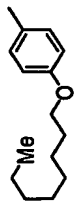
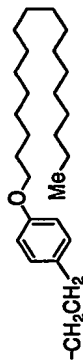
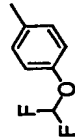
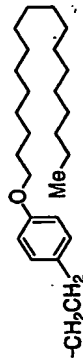
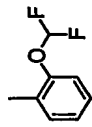
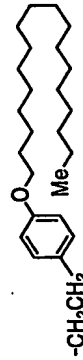
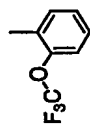
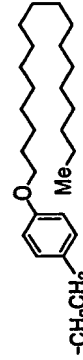
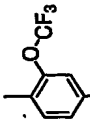
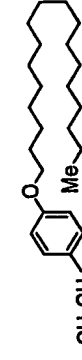
実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
18		—CH ₂ COOH		0.86-0.95 (6H, m), 1.20-1.78 (34H, m), 2.15-2.45 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=17Hz), 6.72-7.31 (8H, m).
19		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (39H, m), 1.75 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, s), 6.74-7.29 (8H, m).
20		—CH ₂ COOH		0.86-0.96 (6H, m), 1.17-1.56 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.11-2.43 (6H, m), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=17Hz), 6.74-7.31 (8H, m).
21		—CH ₂ COOH		0.78-0.90 (6H, m), 1.10-1.85 (34H, m), 2.12-2.40 (2H, m), 2.68-2.93 (3H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.35 (8H, m).
22		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (39H, m), 1.75 (2H, m), 2.23-2.43 (2H, m), 2.78-2.98 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.32 (8H, m).
23		—CH ₂ COOH		0.88 (6H, t, J=7Hz), 1.20-1.77 (48H, m), 2.40 (2H, t, J=8Hz), 2.60 (2H, t, J=7Hz), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.37 (2H, s), 6.74-7.18 (8H, m).

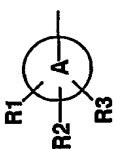
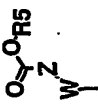
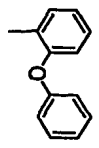
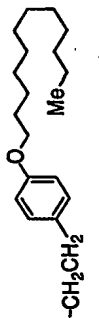
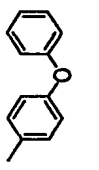
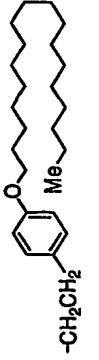
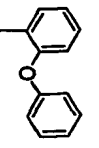
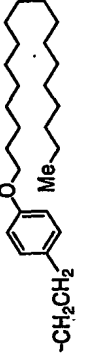
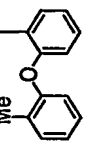
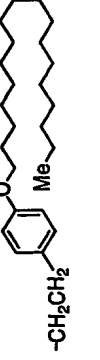
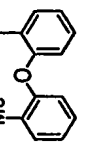
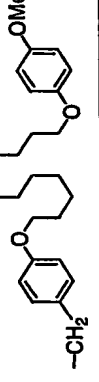
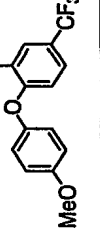
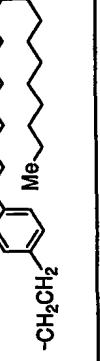
実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
24		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.14-1.43 (36H, m), 1.74 (2H, m), 2.22 (2H, t, J=8Hz), 2.31-2.51 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.21 (2H, s), 6.74-7.33 (7H, m).
25		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.16-2.43 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.27 (2H, q, J=16Hz), 6.75-7.16 (7H, m).
26		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.18-2.43 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.26 (2H, q, J=16Hz), 6.74-7.09 (7H, m).
27		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.26 (2H, t, J=8Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.19 (2H, s), 6.74-7.20 (7H, m).
28		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.13-1.43 (39H, m), 1.74 (2H, m), 2.20-2.50 (4H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.21 (2H, s), 6.74-7.36 (7H, m).
29		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (36H, m), 1.75 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.11 (1H, m), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.35 (2H, s), 6.75-7.22 (7H, m).

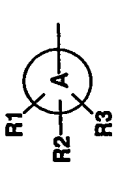
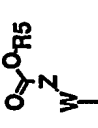
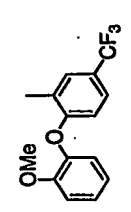
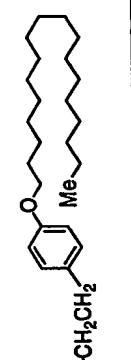
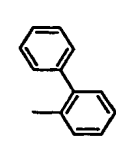
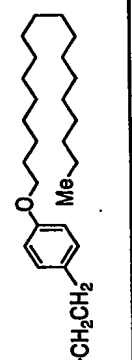
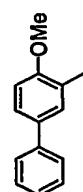
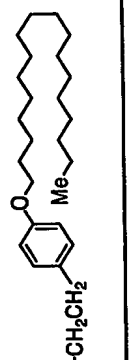
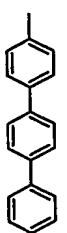
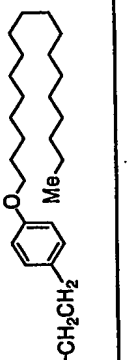
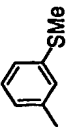
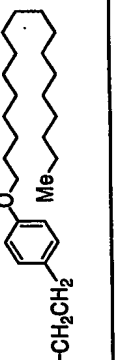
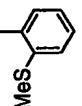
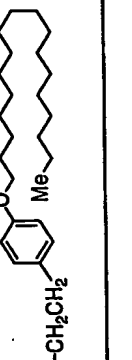
実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
30		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.08-1.50 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.05 (6H, s), 2.26 (2H, t, J=7Hz), 2.28 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, s), 6.76 (2H, m), 6.90 (2H, s), 6.98 (2H, m).
31		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (39H, m), 1.74 (2H, m), 2.08 (6H, s), 2.27 (2H, t, J=8Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.18 (2H, s), 6.75-7.07 (6H, m).
32		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.13 (1H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, s), 6.74-7.47 (8H, m).
33		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.89 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, s), 6.72-7.49 (8H, m).
34		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.25 (2H, t, J=8Hz), 2.76-2.95 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.32 (2H, q, J=17Hz), 6.74-7.76 (8H, m).
35		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.44 (30H, m), 1.73 (2H, m), 1.89 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.60-2.83 (2H, m), 3.77 (2H, s), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.03 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.36 (13H, m).

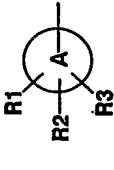
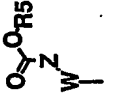

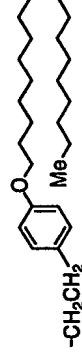
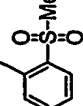
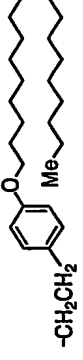
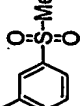
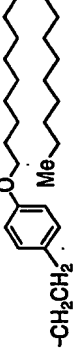
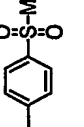
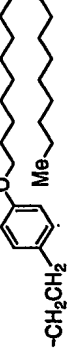
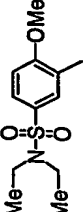
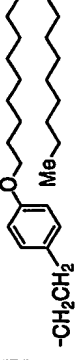
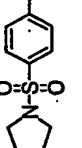
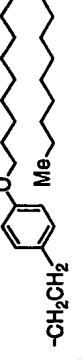
実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
36		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.80 (34H, m), 2.41 (2H, t, J=8Hz), 2.84 (2H, t, J=8Hz), 3.42 (2H, d, J=2Hz), 3.43 (2H, d, J=1Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 3.97 (2H, s), 4.36 (2H, s), 6.25 (2H, s), 6.74-7.26 (12H, m).
37		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.20 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.75 (2H, q, J=12Hz), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.24 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.68 (7H, m).
38		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.47 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.37 (2H, s), 6.75-7.69 (8H, m).
39		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.62-2.93 (2H, m), 3.89 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=17Hz), 6.71-7.76 (13H, m).
40		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, q, J=17Hz), 6.72-7.93 (7H, m).
41		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.31 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.03 (6H, m).

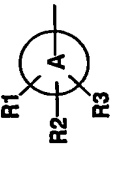
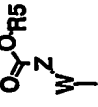
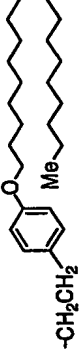
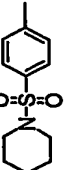
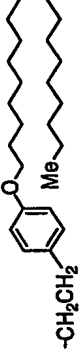
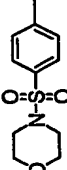
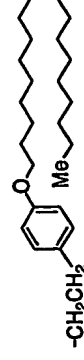
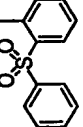
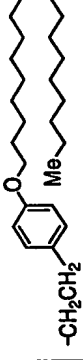
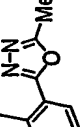
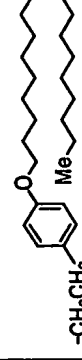
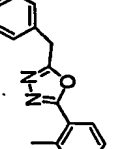
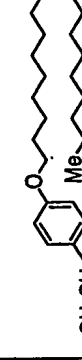
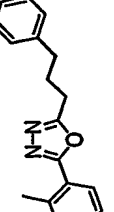
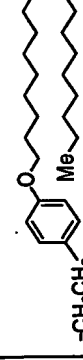
実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
42		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.26 (2H, q, J=17Hz), 6.41-7.15 (7H, m).
43		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.25-2.48 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.31 (2H, q, J=17Hz), 6.74-7.36 (8H, m).
44		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (33H, m), 1.74 (2H, m), 2.26-2.46 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.05 (2H, q, J=7Hz), 4.31 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.34 (8H, m).
45		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.04 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.48 (30H, m), 1.70-1.87 (4H, m), 2.39 (2H, t, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.87-3.93 (4H, m), 4.35 (2H, s), 6.75-7.10 (8H, m).
46		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (39H, m), 1.75 (2H, m), 2.31 (2H, t, J=8Hz), 2.83 (2H, t, J=8Hz), 3.81 (6H, s), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 3.81 (6H, s), 4.20 (2H, s), 6.59-7.31 (7H, m).
47		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.48 (33H, m), 1.75 (2H, m), 2.39 (2H, t, J=8Hz), 2.84 (2H, t, J=7Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.02 (2H, q, J=7Hz), 4.35 (2H, s), 6.74-7.10 (8H, m).

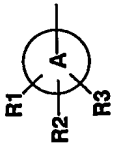
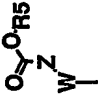
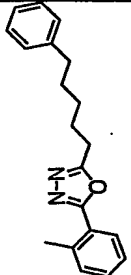
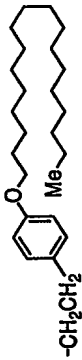
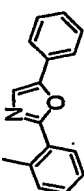
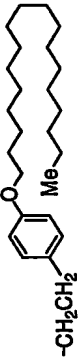
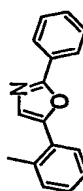
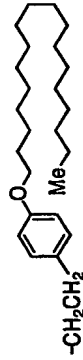
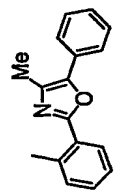
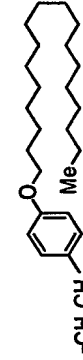
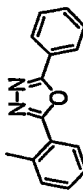
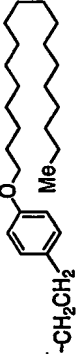
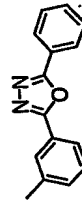
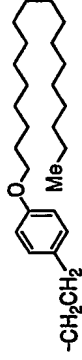
実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
48		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=8Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.82 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, s), 6.76-7.10 (7H, m).
49		—CH ₂ COOH		0.86-0.90 (6H, m), 1.20-1.43 (40H, m), 1.75 (4H, m), 2.39 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.91 (4H, m), 4.35 (2H, s), 6.75-7.08 (8H, m).
50		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, s), 6.40 (1H, d, J=73Hz), 6.75-7.20 (8H, m).
51		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, q, J=17Hz), 6.36 (1H, d, J=73Hz), 6.72-7.40 (8H, m).
52		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.11-2.38 (2H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.42 (8H, m).
53		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.31 (2H, q, J=17Hz), 6.76-7.36 (7H, m).

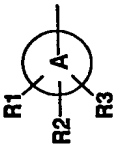
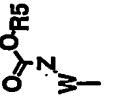
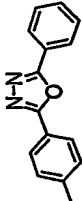
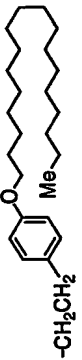
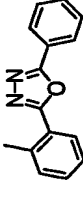
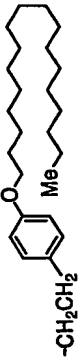
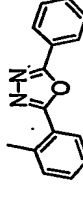
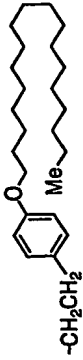
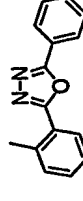
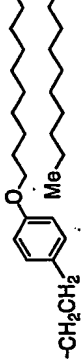
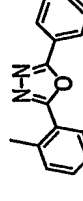
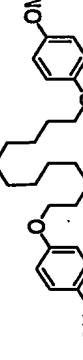
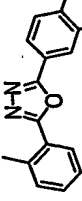
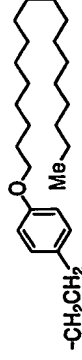
实施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
54		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.00-1.52 (18H, m), 1.75 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 3.92 (1H, d, J=17Hz), 4.72 (1H, d, J=17Hz), 6.76 (2H, m), 6.89-7.37 (11H, m).
55		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.42 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.37 (2H, s), 6.75-7.41 (13H, m).
56		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.32 (2H, q, J=17Hz), 6.75-7.37 (13H, m).
57		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.45 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.50 (2H, m), 2.88 (2H, m), 3.89 (3H, t, J=7Hz), 4.40 (2H, q, J=17Hz), 6.69-7.34 (12H, m).
58		—CH ₂ COOH		1.29-1.46 (16H, m), 1.74 (4H, m), 2.19 (3H, s), 3.56 (2H, d, J=2Hz), 3.76 (3H, s), 3.88-3.93 (4H, m), 4.41 (2H, q, J=17Hz), 6.69-7.43 (16H, m).
59		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.82 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.41 (2H, q, J=18Hz), 6.76-7.63 (11H, m).

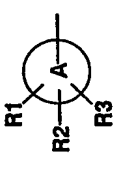
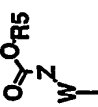
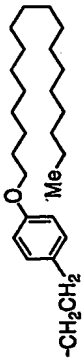
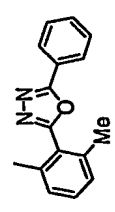
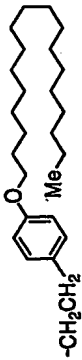
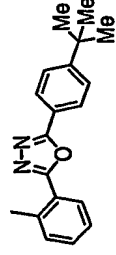
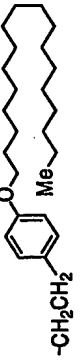
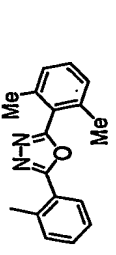
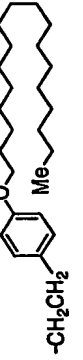
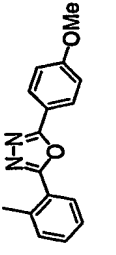
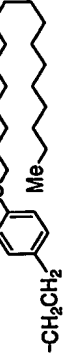
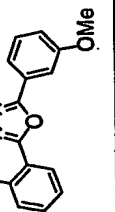
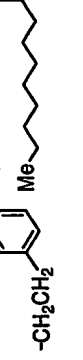
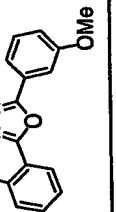
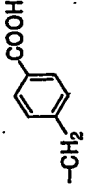
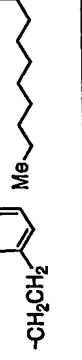
実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
60		—CH ₂ COOH		0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.44 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=7Hz), 2.92 (2H, t, J=8Hz), 3.64 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.51 (2H, q, J=17Hz), 6.66-7.64 (11H, m).
61		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.48 (30H, m), 1.76 (2H, m), 2.29-2.88 (4H, m), 3.91 (2H, t, J=7Hz), 3.94 (2H, q, J=17Hz), 6.76-7.45 (13H, m).
62		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, q, J=17Hz), 6.70-7.58 (12H, m).
63		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.49 (2H, t, J=8Hz), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.43 (2H, s), 6.76-7.71 (17H, m).
64		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7Hz), 2.45 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=7Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, s), 6.75-7.30 (8H, m).
65		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.29-2.37 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.32 (2H, q, J=17Hz), 6.95-7.88 (8H, m).

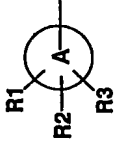
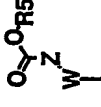
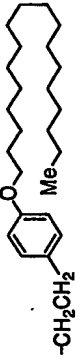
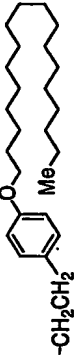
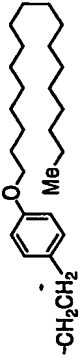
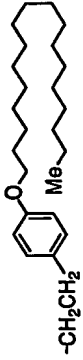
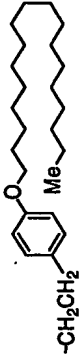
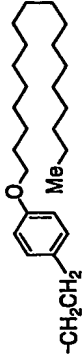
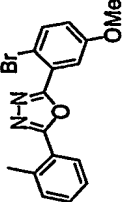
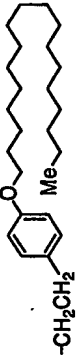
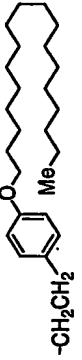
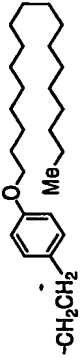
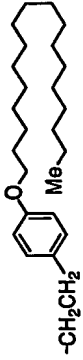
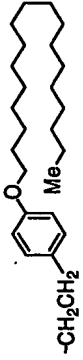
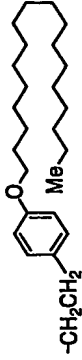

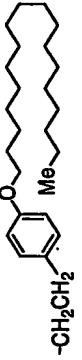
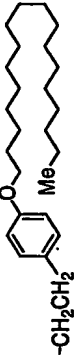
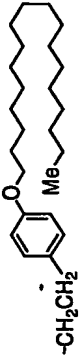
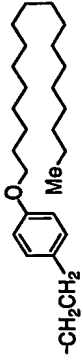
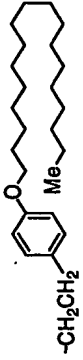
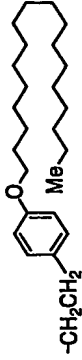
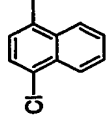
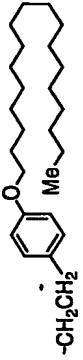
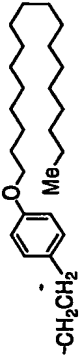
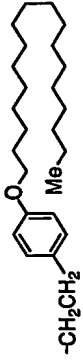
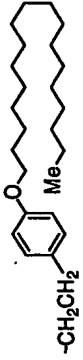
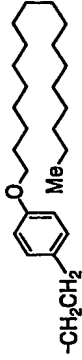

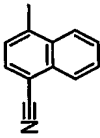
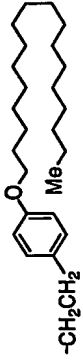
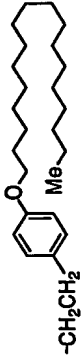
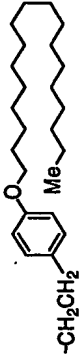
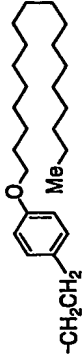


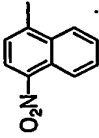
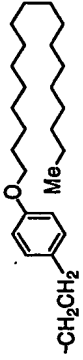
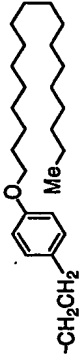
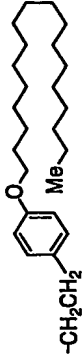


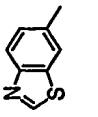
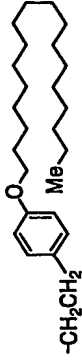
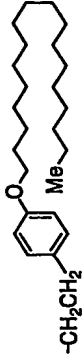


実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
66		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.45 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=8Hz), 2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.38 (2H, s), 6.75-7.65 (8H, m).
67		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.15-2.48 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.90 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.46 (2H, q, J=18Hz), 6.73-8.14 (8H, m).
68		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=8Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.07 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.41 (2H, s), 6.76-7.94 (8H, m).
69		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.08 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, s), 6.76-7.93 (8H, m).
70		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.19-2.43 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=8Hz), 3.18 (4H, q, J=7Hz), 3.87 (3H, s), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, q, J=17Hz), 6.73-7.82 (7H, m).
71		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70-1.85 (6H, m), 2.40 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 3.27 (4H, t, J=7Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, s), 6.75-7.86 (8H, m).

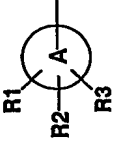
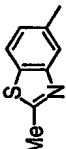
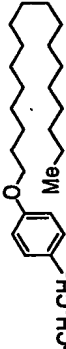
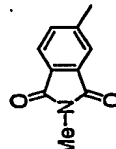
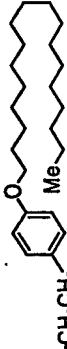
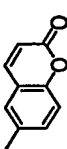
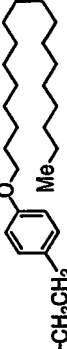
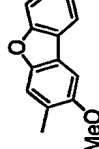
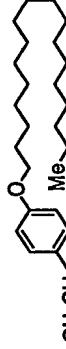
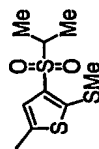
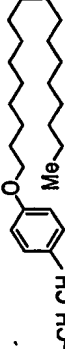
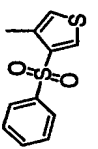
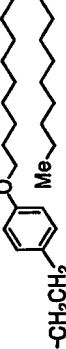
実施例 番号				¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
72		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.80 (38H, m), 2.40 (2H, t, J=8Hz), 2.86 (2H, t, J=7Hz), 3.03 (4H, t, J=5Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, s), 6.74-7.78 (8H, m).
73		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=7Hz), 4.40 (2H, s), 6.77-7.77 (8H, m).
74		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.02-1.43 (31H, m), 1.68-1.86 (3H, m), 2.26 (1H, m), 2.68 (1H, m), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 4.24 (2H, q, J=18Hz), 6.69-8.37 (13H, m).
75		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.32 (2H, q, J=17Hz), 6.69-8.08 (8H, m).
76		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 4.25 (2H, q, J=17Hz), 6.67-8.02 (13H, m).
77		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.11-2.34 (4H, m), 2.69-2.93 (6H, m), 3.86 (2H, t, J=7Hz), 4.31 (2H, q, J=17Hz), 6.68-8.05 (13H, m).

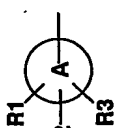
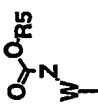
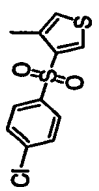
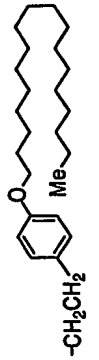
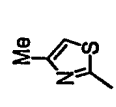
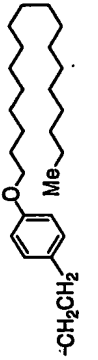
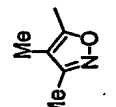
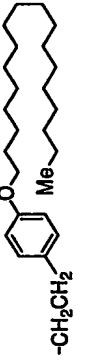
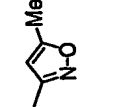
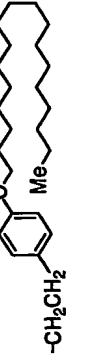
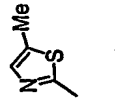
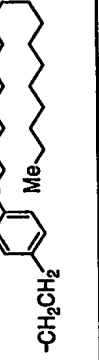
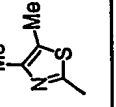
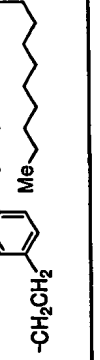
実施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
78		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.91 (38H, m), 2.23 (2H, m), 2.61-2.91 (6H, m), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 4.31 (2H, q, J=17Hz), 6.67-8.07 (13H, m).
79		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.71 (2H, m), 2.14-2.29 (2H, m), 2.75 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=7Hz), 4.34 (2H, q, J=16Hz), 6.63-8.22 (14H, m).
80		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70 (2H, m), 2.24-2.52 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=7Hz), 4.36 (2H, q, J=17Hz), 6.66-8.09 (14H, m).
81		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.71 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.74 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.31 (2H, q, J=16Hz), 6.62-8.18 (13H, m).
82		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, q, J=17Hz), 6.63-8.26 (13H, m).
83		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=8Hz), 2.89 (2H, t, J=8Hz), 3.85 (2H, t, J=7Hz), 4.48 (3H, s), 6.72-8.16 (13H, m).

实施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
84		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.47 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=8Hz), 2.88 (2H, t, J=8Hz), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.45 (2H, s), 6.72-8.16 (13H, m).
85		Me —CHCOOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.30 (3H, d, J=7Hz), 1.00-1.50 (30H, m), 1.69 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 4.57 (1H, q, J=7Hz), 6.65-8.27 (13H, m).
86		—CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.00-1.50 (30H, m), 1.60-1.94 (4H, m), 2.20-2.52 (4H, m), 2.68-3.00 (2H, m), 3.13 (1H, dt, J=8.6Hz), 3.81 (2H, t, J=7Hz), 4.32 (1H, dt, J=8.6Hz), 6.66-8.33 (13H, m).
87		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (38H, m), 1.69 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, q, J=17Hz), 6.63-8.26 (13H, m).
88		—CH ₂ COOH		1.63-1.67 (20H, m), 1.76 (2H, m), 3.37 (1H, d, J=10Hz), 3.46 (1H, d, J=10Hz), 3.56 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.90 (H, t, J=7Hz), 4.09 (1H, d, J=17Hz), 4.75 (1H, d, J=17Hz), 6.51-8.16 (17H, m).
89		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.69 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=8Hz), 3.78 (2H, t, J=7Hz), 4.38 (2H, q, J=17Hz), 6.60-8.26 (11H, m).

実施例 番号				¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
90		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=8Hz), 2.48 (3H, s), 2.83 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=7Hz), 4.25 (2H, q, J=17Hz), 6.71-8.05 (12H, m).
91		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.69 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, q, J=17Hz), 6.63-8.26 (12H, m).
92		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.15-2.40 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.70-2.95 (2H, m), 3.86 (2H, t, J=7Hz), 4.40 (2H, q, J=17Hz), 6.70-8.10 (11H, m).
93		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 3.90 (3H, s), 4.38 (2H, q, J=17Hz), 6.63-8.25 (12H, m).
94		-CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.79 (2H, t, J=7Hz), 3.92 (3H, s), 4.39 (2H, q, J=17Hz), 6.62-8.28 (12H, m).
95				0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.72 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=8Hz), 2.90 (2H, m), 3.83 (2H, t, J=7Hz), 3.94 (3H, s), 4.90 (2H, q, J=15Hz), 6.65-8.27 (16H, m).

实施例 番号									¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
96		-CH ₂ COOH							0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.70 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.82 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (3H, s), 4.40 (2H, q, J=17Hz), 6.66-8.24 (11H, m).
97		-CH ₂ COOH							0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.48 (30H, m), 1.73 (2H, m), 2.16-2.45 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 4.45 (2H, q, J=17Hz), 6.68-7.93 (11H, m).
98		-CH ₂ COOH							0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.13-2.43 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.42 (2H, q, J=17Hz), 6.69-8.35 (10H, m).
99		-CH ₂ COOH							0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.13-2.40 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.42 (2H, q, J=17Hz), 6.69-8.33 (10H, m).
100		-CH ₂ COOH							0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.42 (2H, q, J=17Hz), 6.69-8.56 (10H, m).
101		-CH ₂ COOH							0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=8Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.44 (2H, s), 6.75-8.14 (7H, m), 9.10 (1H, s).

実施例 番号	R1 	$\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{R5}$ Z W	—R4	^1H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl_3)
102		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.72 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=8Hz), 2.89 (3H, s), 3.86 (2H, t, J=7Hz), 4.45 (2H, broad s), 6.71-8.16 (7H, m).
103		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7Hz), 2.87 (2H, t, J=8Hz), 3.19 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.42 (2H, s), 6.75-7.85 (7H, m).
104		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.76 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.91 (2H, t, J=7Hz), 4.39 (2H, d, J=10Hz), 6.46-7.59 (9H, m).
105		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.87 (2H, t, J=7Hz), 3.92 (3H, s), 4.41 (2H, q, J=17Hz), 6.71-7.93 (10H, m).
106		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (36H, m), 1.75 (2H, m), 2.30-2.52 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 3.04 (1H, m), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.37 (2H, q, J=18Hz), 6.76-7.10 (5H, m).
107		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (31H, m), 1.74 (2H, m), 1.95 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.20 (2H, q, J=18Hz), 6.71-8.30 (6H, m).

实施例 番号			—R4	¹ H NMR (300MHz, δ ppm in CDCl ₃)
108		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 1.89-2.81 (4H, m), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.28 (2H, q, J=18Hz), 6.73-8.29 (10H, m).
109		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.76 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.82-3.04 (4H, m), 3.92 (2H, t, J=7Hz), 4.82 (2H, broad s), 6.59-7.14 (5H, m).
110		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.75 (2H, m), 1.87 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.44 (2H, t, J=8Hz), 2.88 (2H, t, J=8Hz), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 4.33 (2H, s), 6.77-7.04 (4H, m).
111		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.76 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.67-2.93 (4H, m), 3.91 (2H, t, J=7Hz), 4.50 (2H, broad s), 6.79-7.12 (5H, m).
112		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.76 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.83-3.01 (4H, m), 3.92 (2H, t, J=7Hz), 4.78 (2H, broad s), 6.78-7.14 (5H, m).
113		—CH ₂ COOH		0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.76 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.78-3.05 (4H, m), 3.92 (2H, t, J=7Hz), 4.73 (2H, broad s), 6.81-7.14 (4H, m).

実施例 114

N-[3-{4-(1-ドデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]-N-(2-フェノキシフェニル)グリシンメチルエステルの製造

3-{4-(1-ドデシルオキシ)フェニル}プロピオン酸(0.60g、1.79mmol)及び塩化チオニル(0.64g、5.38mmol)のベンゼン(7ml)懸濁液を0.5時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣にジクロロメタン(14ml)を加え、次いで2-フェノキシアニリン(0.30g、1.63mmol)、トリエチルアミン(0.54g、5.38mmol)を順次加えた後、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下に溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた3-[4-(1-ドデシルオキシ)フェニル]-N-(2-フェノキシフェニル)プロピオンアミドの粗結晶(0.65g、79%)を得た。得られた粗結晶の0.30g(0.60mmol)のN,N-ジメチルフルムアミド(4ml)溶液をn-ヘキサン洗浄した60%水素化ナトリウム(0.036g、0.70mmol)に加え、室温で20分間攪拌後、プロモ酢酸メチル(0.14g、0.90mmol)を加え、更に室温で48時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；n-ヘキサン/酢酸エチル=5:1)で精製することにより、無色油状のN-[3-{4-(1-ドデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]-N-(2-フェノキシフェニル)グリシンメチルエステル(0.23g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm in CDCl_3) ;

0.88(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.20-1.45 (20H, m), 1.74(2H, m), 2.43(2H, m), 2.83(2H, m),
3.69(1H, d, $J=17\text{Hz}$), 3.73(3H, s), 3.89(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.87(1H, d, $J=17\text{Hz}$),
6.72-7.50(13H, m)

実施例 115 ~ 121

実施例 114 の化合物の製造法に準拠して、下記の本発明化合物を得た。

N-[2-(2-メチルフェノキシ)フェニル]-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]グリシン t-ブチルエステル(実施例 115)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, δ ppm in CDCl_3) ;

0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.43 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.19 (3H, s) 2.47 (2H, m),

2.87 (2H, m), 3.88 (2H, t, J=7Hz), 4.23 (2H, q, J=17Hz), 6.70-7.52 (12H, m)

N-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]グリシン t-ブチルエステル(実施例116)。

¹H-NMR (300MHz, δ ppm in CDCl₃);

0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.40 (30H, m), 1.45 (9H, s), 1.67 (2H, m), 2.35 (2H, m),

2.83 (2H, m), 3.50 (1H, d, J=17Hz), 3.75 (2H, t, J=7Hz), 5.01 (1H, d, J=17Hz), 6.59 (2H, m),

6.88 (2H, m), 7.48-7.62 (5H, m), 7.74 (1H, m), 8.00-8.08 (2H, m), 8.33 (1H, m)

N-[4-{12-(4-メトキシフェノキシ)ドデシルオキシ}フェニルアセチル]-N-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]グリシン t-ブチルエステル(実施例117)

¹H-NMR (300MHz, δ ppm in CDCl₃);

1.20-1.65 (20H, m), 1.45 (9H, s), 1.76 (2H, m), 3.24 (1H, m), 3.55 (1H, d, J=17Hz), 3.62

(1H, m), 3.77 (3H, s), 3.90 (2H, t, J=7Hz), 5.05 (1H, d, J=17Hz), 6.50 (2H, m), 6.75 (2H, m),

6.83 (4H, m), 7.48-7.68 (3H, m), 7.80 (1H, m), 7.95-8.03 (2H, m), 8.25 (1H, m)

2-アミノ-N-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]プロピオン酸 t-ブチルエステル(実施例118)

¹H-NMR (300MHz, δ ppm in CDCl₃);

0.88 (3H, t, J=7Hz), 0.94 (3H, d, J=7Hz), 1.20-1.40 (30H, m), 1.51 (9H, s), 1.68 (2H, m),

2.26 (2H, m), 2.80 (2H, m), 3.75 (2H, t, J=7Hz), 5.00 (1H, q, J=7Hz), 6.60 (2H, m),

6.85 (2H, m), 7.48-7.68 (5H, m), 7.83 (1H, m), 8.00-8.08 (2H, m), 8.33 (1H, m)

4-アミノ-N-[2-(5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]ブタン酸エチルエステル(実施例119)

¹H-NMR (300MHz, δ ppm in CDCl₃);

0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.19 (3H, t, J=7Hz), 1.00-1.46 (30H, m), 1.63-1.96 (4H, m), 2.28

(4H, m), 2.80 (2H, m), 3.04 (1H, m), 3.80 (2H, t, J=7Hz), 4.06 (2H, q, J=7), 4.30 (1H, m),

6.65 (2H, m), 6.90 (2H, m), 7.08 (1H, m), 7.56 (5H, m), 8.08 (2H, m), 8.34 (1H, m)

N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]-N-(2,4,6-トリメチルフェニル)グリシンメチルエステル(実施例120)

¹H-NMR (300MHz, δ ppm in CDCl₃);

0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.17-1.48 (30H, m), 1.74 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.23 (2H, m),
2.27 (3H, s), 2.85 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.09 (2H, s), 6.76 (2H, m),
6.89 (2H, s), 6.99 (2H, m)

N-(2-フェニル)-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]グリシン t-ブチルエステル(実施例121)

¹H-NMR (300MHz, δ ppm in CDCl₃);

0.88 (3H, t, J=7Hz), 1.20-1.46 (39H, m), 1.78-1.69 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=8Hz),
2.85 (2H, t, J=8Hz), 3.89 (2H, t, J=7Hz), 4.23 (2H, s), 6.75-7.22 (9H, m)

試験例1 [VEGF受容体結合試験]

文献(Cell Growth & Differentiation、第7巻、第213頁-第221頁、1996年)記載の方法に準拠し、以下の試験を行った。

Flt-1を強制発現させたNIH3T3細胞(7×10⁴個/well)を24ウェルコラーゲンコートプレートに播種し、10%子牛血清及び200μg/ml Geneticin G418を含むDulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)中、5%炭酸ガス雰囲気下、37℃にて24時間培養した。その細胞を緩衝液A [DMEM中に10mM HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid)と0.1% BSA(bovine serum albumin)を含む]中、4℃にて30分間プレインキュベートした。その後、培地を緩衝液B (DMEM中に10mM HEPESと0.5% BSAを含む)に交換し、表2に示す各々の被験化合物をジメチルスルホキシドに溶解後緩衝液Bで所定の濃度に希釈して調製した試験液と[¹²⁵I]-VEGF(最終濃度を25pMにする)を添加し、4℃にて90分間結合反応を行わせた。反応終了後、細胞を氷冷した緩衝液Aにて3回洗浄した。引き続き、各ウェルに0.5M NaOH 0.5mlを加え、室温にて30分かけて細胞を融解した。各ウェルの細胞融解物の放射活性をガンマカウンターにて測定して[¹²⁵I]-VEGFの総結合量を算出した。[¹²⁵I]-VEGFの非特異的結合を、10nMの非標識VEGF共存下での競合アッセイにより測定し、

[¹²⁵I]-VEGFの総結合量との差から[¹²⁵I]-VEGFの特異的結合量を算出した。

被験化合物の結合阻害率を下記式により計算した。

結合阻害率(%) =

$$\left[1 - \frac{\text{被験化合物添加群の} [^{125}\text{I}] - \text{VEGF特異的結合量}}{\text{コントロール群の} [^{125}\text{I}] - \text{VEGF特異的結合量}} \right] \times 100$$

表1

被験化合物 (実施例番号)	阻害率(%)	濃度(μg/ml)
36	40	3
57	61	1
82	59	1
91	55	3
94	53	3
95	55	3
96	60	3
a	65	1

a : 5-アミノ-2-(4-カルボキシフェノキシ)-N-[3-{4-(1-オクタデシルオキシ)フェニル}プロピオニル]安息香酸 ; 特開平12-072653 (国際特許出願公開番号WO 01/02344) 記載のアミノ安息香酸誘導体

試験例2 [溶解度試験]

1mgの被験化合物をネジロ試験管に秤量し、1mlのpH6.8; 20mMリン酸緩衝液(イオン強度=0.15)を加え、遮光下室温で2時間振とう後、25℃で22時間インキュベートした。25℃、3000rpmで10分間遠心分離して得られた上澄液を更に25℃、11000rpmで10分間遠心分離後得られた上澄液を水・アセトニトリル混液(1:1)で2倍～21倍の希釈倍率で希釈し、試料溶液(A)とした。また、0.5mgの被験化合物を5mlのアセトニトリルに溶解し、アセトニトリルで2倍希釈した液を標準溶液(B)とした。試料溶液(A)及び標準溶液(B)の各10μlをHPLC法により測定し、各溶液中の被験化合物のピーク面積を求めた。以上の測定値を用いて下記計算式により被験化合物の溶解度(mg/ml)を算出した。

被験化合物の溶解度 (mg/ml) =

$$(B) \text{ 中の被験化合物濃度 (mg/ml) } \times \frac{(A) \text{ 中の被験化合物ピーク面積}}{(B) \text{ 中の被験化合物ピーク面積}} \times \text{希釈倍率}$$

<HPLC操作条件>

カラム：shiseido capcell pak UG120 (4.6×150mm)

移動相：アセトニトリル／10mM酢酸アンモニウム混液 (90：10)

検出波長：230nm 流速：1ml/min カラム温度：40℃

表 2

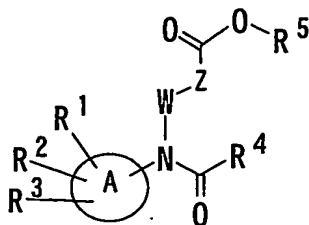
被験化合物 (実施例番号)	pH	溶解度 (μg/ml)
82	6.7	353.5
91	6.8	168.2
94	6.9	216.1
96	6.7	381.9
a	6.9	0.029

産業上の利用可能性

式(1)で表される本発明のカルボン酸化合物又はその薬学的に許容されるその塩は、VEGF受容体拮抗作用を有し、VEGFが関与する疾患の治療に有用である。本発明の化合物は、VEGF受容体へのリガンド(VEGF)の結合を阻害することによりVEGF依存性の血管内皮細胞増殖を阻害し、血管新生を阻害するものであり、またVEGFによる血管透過性亢進を阻害するものである。ここで、VEGFが関与する疾患及び病的症状とは、例えば、糖尿病性網膜症及びその他の網膜症、慢性関節リウマチ、固形腫瘍、虚血再灌流傷害関連の脳浮腫及び損傷、乾癬、アテローム硬化、後水晶体繊維増殖、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、甲状腺過形成(グレーブス病を含む)、慢性炎症、肺炎、ネフローゼ症候群、腫瘍免疫機能低下、腹水貯留、心内膜液滲出(心膜炎に関係するものなど)及び胸水貯留などが挙げられる。

請求の範囲

1. 式



{式中、環Aはベンゼン環、ナフタレン環又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選択される1～4個をヘテロ原子とする複素環を示し、

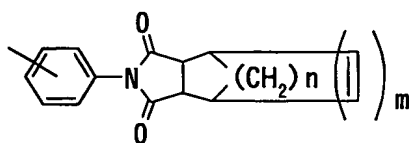
WはC₁₋₅アルキレン基を示し、

Zは単結合又はフェニレン基を示し、

R¹及びR²は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₅アルキル基又はC₁₋₁₀アルコキシ基を示し、

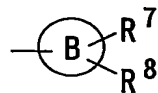
R³は水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₁₂アルキル基、C₂₋₅アルキニル基、トリフルオロメチル基、アセチニル基、シアノ基、ニトロ基、

式-CH₂-R⁶[式中、R⁶はC₁₋₅アルキルチオ基又は式

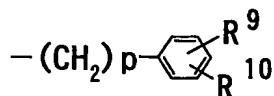


(式中、mは0又は1を示し、nは0から3の整数を示す。)で表される基を示す。]

で表される基、式

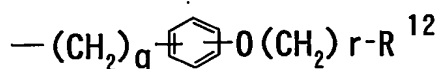


[式中、環Bは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から任意に選択される1個若しくは3個をヘテロ原子とする単環式複素環又はベンゼン環を示し、R⁷は水素原子又はC₁₋₅アルキル基を示し、R⁸は水素原子、C₁₋₅アルキル基又は式



(式中、 R^9 及び R^{10} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-5} アルキル基又は C_{1-5} アルコキシ基を示し、 p は0から8の整数を示す。)で表される基を示す。]で表される基又は

式 $-Y-R^{11}$ (式中、 Y は $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は SO_2- で表される基を示し、 R^{11} は C_{1-10} アルキル基、1から3個のフッ素原子が置換したメチル基、フェニル基、 C_{1-5} アルキル基が置換したフェニル基、 C_{1-5} アルコキシ基が置換したフェニル基、 C_{2-8} ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基を示す。)で表される基を示し、 R^4 は式

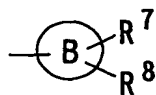


(式中、 R^{12} は水素原子又は C_{1-5} アルコキシ基が置換したフェニルオキシ基を示し、 q は1から5の整数を示し、 r は10から24の整数を示す。)で表される基を示し、 R^5 は水素原子又は C_{1-5} アルキル基を示す。]で表されるカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

2. 環Aがベンゼン環、ナフタレン環、チオフェン環、チアゾール環、イソキサゾール環、ベンゾチアゾール環、フタルイミド環、クマリン環又はジベンゾフラン環であり、環Bがベンゼン環、オキサゾール環又はオキサジアゾール環である請求項1記載のカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容されるその塩。

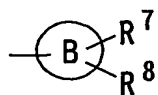
3. m が1であり、 n が1から3の整数であり、 Y が $-CO-$ 、 $-O-$ 又は $S-$ で表される基のとき R^{11} が C_{1-10} アルキル基、1から3個のフッ素原子が置換したメチル基、フェニル基、 C_{1-5} アルキル基が置換したフェニル基又は C_{1-5} アルコキシ基が置換したフェニル基であり、 Y が $-SO_2-$ で表される基のとき R^{11} が C_{2-8} ジアルキルアミノ基又は環状アミノ基である請求の範囲2記載のカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容されるその塩。

4. 環Aがベンゼン環であり、 R^1 及び R^2 が同一又は異なって水素原子又は C_{1-5} アルキル基であり、 R^3 が式



又は式 $-Y-R^{11}$ で表される基であり、環Bがオキサゾール環又はオキサジアゾール環であり、Yが $-CO-$ 又は $O-$ で表される基であり、 R^{11} がフェニル基、 C_{1-5} アルキル基が置換したフェニル基又は C_{1-5} アルコキシ基が置換したフェニル基である請求の範囲3記載のカルボン酸誘導体又は薬学的に許容される塩。

5. R^3 が式



で表される基であり、環Bがオキサゾール環又はオキサジアゾール環である請求の範囲4記載のカルボン酸誘導体又はその薬学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP02/13692

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C235/38, 255/60, 311/29, 317/32, 323/41, C07D209/48, 209/76, 261/14, 263/32, 271/10, 277/28, 277/42, C07D277/68, 295/22, 307/91, 311/14, 333/34//A61K31/198, 31/343, 31/352,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C, C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 262399 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 06 April, 1988 (06.04.88), Claim 21; page 17, compound 3-b & JP 63-159367 A & US 4925868 A & DE 3783988 G & CA 1321390 C	1
A	WO 01/02344 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 January, 2001 (11.01.01), Claims; page 42, example 19 & JP 2001-72653 A & AU 200055726 A & EP 1193246 A1 & KR 2002013942 A	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 March, 2003 (25.03.03)

Date of mailing of the international search report
08 April, 2003 (08.04.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No.

PCT/JP02/13692

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/381, 31/40, 31/403, 31/4035, 31/42, A61K31/421, 31/4245,
31/426, 31/428, 31/4453, 34/5375, A61P3/00, 9/00, 27/02,
29/00, 35/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C235/38, 255/60, 311/29, 317/32, 323/41, C07D209/48, 209/76, 261/14, 263/32, 271/10, 277/28, 277/42, C07D277/68, 295/22, 307/91, 311/14, 333/34 // A61K31/198, 31/343, 31/352, 31/381, 31/40, 31/403, 31/4035, 31/42, A61K31/421, 31/4245, 31/426, 31/428, 31/4453, 34/5375, A61P3/00, 9/00, 27/02, 29/00, 35/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C, C07D, A61K, A61P

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 262399 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 1988. 04. 06 請求項21, 第17頁化合物3-b &JP 63-159367 A &US 4925868 A &DE 3783988 G &CA 1321390 C	1
A	WO 01/02344 A1 (大正製薬株式会社) 2001. 01. 11 特許請求の範囲, 第42頁実施例19等 &JP 2001-72653 A &AU 200055726 A &EP 1193246 A1 &KR 2002013942 A	1-5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 03. 03

国際調査報告の発送日

08.04.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

爾見 武志

4H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443